

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
11 décembre 2003 (11.12.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/101426 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

A61K 9/107

(FR). **STAMBOULI, Moncef** [TN/FR]; Rec. (J116), 2, avenue Sully Prudhomme, F-92290 Chatenay Malabry (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR03/01674

(74) Mandataires : **DEMACHY, Charles** etc.; Grosset-Fournier & Demachy S.a.r.l., 54, rue Saint-Lazare, F-75009 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international : 4 juin 2003 (04.06.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

02/06849

4 juin 2002 (04.06.2002) FR

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) :

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75794 Paris Cedex 16 (FR). **ECOLE CENTRALE DE PARIS** [FR/FR]; Grand Voie des Vignes, F-92295 Chatenay Malabry Cedex (FR). **UNIVERSITE DE PARIS SUD XI** [FR/FR]; 15, rue Georges Clémenceau, F-91405 Orsay Cedex (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **DOBIN-ASSOULY, Elise, Mona-Lydia** [FR/FR]; 26, avenue Paul Valéry, F-92160 Antony (FR). **GROSSIORD, Jean-Louis** [FR/FR]; 9, square Pierre Ronsard, F-91250 Saint-Germain-les-Corbeil (FR). **PAREAU, Dominique, Nicole, Michèle** [FR/FR]; 3, square du Cèdre, F-91370 Verrière le Buisson (FR). **SEILLER-BOUTIN, Monique, Anne** [FR/FR]; 9, avenue Fontenelle, F-92330 Sceaux

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: SIMPLE AND MULTIPLE EMULSIONS FOR DECONTAMINATION OF AN ORGANISM OR SURFACES

(54) Titre : EMULSIONS SIMPLES ET MULTIPLES DESTINEES A LA DETOXICATION DE L'ORGANISME OU DE SURFACES

(57) Abstract: The invention relates to the use of simple or multiple emulsions which comprise, in the organic phase thereof, one or several extractant compounds which are capable of extracting from an external medium when brought into contact therewith, be it biological such as gastric fluid, skin or blood or artificial such as metal or plastic surfaces, given toxic molecules which may associate with said extractant. The decontamination may be by oral topical or parenteral administration or by simple application to the surface given above.

(57) Abrégé : La présente invention concerne l'utilisation d'émulsions simples ou multiples comprenant dans leur phase organique un ou plusieurs composés extractants capables, lorsque lesdites émulsions sont mises en contact avec un milieu externe, soit biologique tel que le liquide gastrique, la peau ou le sang, soit artificiel tel que des surfaces métalliques ou plastiques, d'extraire dudit milieu externe des molécules toxiques déterminées susceptibles de se lier audit ou auxdits extractants, pour la détoxication soit par voie orale, topique ou parentérale, soit par simple application sur la surface susmentionnée.

WO 03/101426 A2

WO 03/101426

PCT/FR03/01674

1

ÉMULSIONS SIMPLES ET MULTIPLES DESTINÉES À LA DÉTOXICATION DE L'ORGANISME OU DE SURFACES

L'invention a pour objet de nouvelles émulsions simples eau dans huile, ou multiples eau dans huile dans eau, et leur utilisation pour la détoxification de l'organisme ou de surfaces.

Les intoxications aiguës représentent, en ce début de millénaire, l'une des premières causes d'hospitalisation dans les pays développés et de mort d'individus de moins de trente ans dans les pays en voie de développement.

Le traitement des intoxications orales est souvent très délicat à mettre en œuvre, car il est généralement difficile d'obtenir l'historique de l'intoxication par le patient lui-même. Le clinicien doit essentiellement porter son attention sur les symptômes pour pouvoir identifier le composé toxique ingéré et ainsi établir le traitement adéquat. Ce dernier dépendra essentiellement de la nature de la (ou des) molécule(s) toxique(s), du sujet, de l'heure d'ingestion, de la gravité de l'intoxication et des signes cliniques.

Dans le cas des intoxications orales, les traitements mis en œuvre à l'heure actuelle pour éviter le passage des toxiques dans le sang recourent soit au lavage gastrique (qui est proscrit dans le cas de produits corrosifs et qui présente des risques au plan respiratoire), soit au charbon actif (dont l'efficacité n'a pas été indiscutablement démontrée et qui, pour cette raison est utilisé faute de mieux et de manière variable selon les hôpitaux).

Dans le cas des intoxications cutanées, il n'existe à l'heure actuelle aucun médicament universel bien toléré et ayant une action rapide.

Le phénomène d'extraction de composés toxiques par des émulsions simples et multiples est déjà connu depuis plusieurs années. L'utilisation des émulsions simples huile/eau pour la purification des effluents industriels par extraction a déjà été mise en œuvre sur de nombreux polluants métalliques ou organiques, en utilisant un couple extractant/déextractant adapté. Mais l'utilisation thérapeutique de ces émulsions simples n'a jamais été envisagée. En outre, ces systèmes présentent une durée de vie volontairement très limitée (nécessaire pour une récupération et un recyclage rapides des constituants) qui les rendent complètement inadaptés à une telle application. Par ailleurs, l'administration orale des émulsions simples eau/huile et des émulsions multiples eau/huile/eau pour le traitement d'overdoses de médicaments a été envisagée il y a une vingtaine d'années, uniquement au niveau de la recherche. Mais ces systèmes

émulsionnés ne renferment pas d'extractant, réduisant ainsi de façon sensible la vitesse de capture. En outre, les émulsions multiples eau/huile/eau qui ont déjà été envisagées présentent une stabilité précaire.

Devant ce constat de relative inefficacité des traitements mis en œuvre actuellement et compte tenu des implications évidentes dans le domaine de la santé publique, l'invention permet de fournir une alternative originale et efficace dans les traitements de première nécessité destinés aux urgences industrielles, militaires, hospitalières, domestiques et environnementales.

Ainsi, l'invention a pour but de permettre le traitement des intoxications orales qui ont pour origine l'ingestion de produits pharmaceutiques et non pharmaceutiques, mais aussi les intoxications cutanées d'origine domestique, industrielle ou militaire.

La présente invention a pour but l'utilisation d'émulsions très stables en raison de la présence dans ces émulsions de tensioactifs polymères.

La présente invention concerne l'utilisation d'émulsions simples ou multiples comprenant dans leur phase organique un ou plusieurs composés extractants capables, lorsque lesdites émulsions sont mises en contact avec un milieu, encore désigné milieu externe, soit biologique tel que le liquide gastrique, la peau ou le sang, soit artificiel tel que des surfaces métalliques ou plastiques, d'extraire dudit milieu des molécules toxiques déterminées susceptibles de se lier audit ou auxdits extractants, pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à la prévention ou au traitement d'intoxications par voie orale, topique ou parentérale, ou pour la détoxification de surfaces par simple application sur les surfaces susmentionnées.

La présente invention concerne l'utilisation telle que mentionnée ci-dessus, d'émulsions simples eau dans huile, ou multiples eau dans huile dans eau, dont la phase aqueuse interne comprend un ou plusieurs composés désextractants, piégeant les molécules toxiques extraites du milieu externe.

Par "composé désextractant", on désigne une molécule qui va réagir chimiquement avec le complexe formé par la molécule toxique et l'extractant, ce qui d'une part permet de régénérer l'extractant, et d'autre part, de piéger la molécule toxique.

La présente invention concerne également l'utilisation susmentionnée, caractérisée en ce que l'extractant est choisi parmi :

- les dérivés aminés, tels que les amines primaires, secondaires ou tertiaires ou les sels d'ammonium quaternaire, comportant une ou plusieurs chaînes carbonées

comprenant chacune d'environ 1 à 18 atomes de carbone, notamment la trioctylamine ou la trilaurylamine, lorsque la molécule toxique à éliminer présente un caractère acide ou anionique,

- les acides organiques, tels que les acides organophosphorés, les acides thiophosphorés, les acides carboxyliques, comportant une ou plusieurs chaînes carbonées comprenant chacune d'environ 1 à 18 atomes de carbone, lorsque la molécule toxique à éliminer présente un caractère basique ou cationique,

- les molécules solvatantes, telles que les alcools, les organophosphates, les oxydes de phosphine, les organosulfures ou les sulfoxydes, comportant une ou plusieurs chaînes carbonées comprenant chacune d'environ 1 à 18 atomes de carbone, lorsque la molécule toxique à éliminer présente un caractère neutre.

L'expression "molécule présentant un caractère acide " désigne au sens large un acide de Lewis (accepteur d'électrons) tel qu'un acide faible, notamment l'acide acétique, l'acide lactique, l'acide citrique, l'acide acétylsalicylique ou l'acide cyanhydrique.

L'expression "molécule présentant un caractère anionique" désigne un anion aqueux tel que par exemple les ions cyanure, fluorure ou chlorure, ou des complexes anioniques métalliques tels que par exemple FeCl_4^- ou AuCl_4^- .

L'expression "molécule présentant un caractère basique" désigne au sens large une base de Lewis (donneur d'électrons) possédant par exemple un atome d'azote (protonable) telle que l'oxine, l'urée, l'ammoniaque, la quinine ou les amphétamines, ou possédant un atome de soufre (protonable) comme par exemple l'ion sulfure ou l'ion sulfite.

L'expression "molécule présentant un caractère cationique" désigne un cation aqueux tel que par exemple l'ion ammonium ou les cations métalliques.

L'expression "molécule présentant un caractère neutre" désigne une molécule ne présentant pas de propriétés échangeuses d'électrons marquées, telle que par exemple les alcools (éthanol), les cétones, les éthers, le paracétamol...

Un acide organophosphoré préféré, parmi les extractants, est l'acide di-2-éthylhexylphosphorique.

Parmi les alcools, on utilise de préférence, à titre d'extractants, l'octanol ou le dcanol.

La présente invention concerne l'utilisation telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que le désextractant est choisi parmi :

- les bases telles que NaOH, KOH, Na₂CO₃, lorsque la molécule toxique à éliminer présente un caractère acide ou anionique,
- les sels ioniques tels que NaCl, NH₄Cl ou NaNO₃, lorsque la molécule toxique à éliminer présente un caractère anionique,
- les acides tels que l'acide chlorhydrique ou l'acide lactique, lorsque la molécule toxique à éliminer présente un caractère basique ou cationique,
- les composés à caractère oxydo-réducteur ou complexant, tels que les sels de chrome(VI), la thiourée, l'acide éthylène diamine tétracétique, des dérivés chlorés ou fluorés, l'acide ascorbique, lorsque la molécule toxique à éliminer présente un caractère neutre.

L'expression "composés à caractère oxydo-réducteur ou complexant" désigne des composés capables de réduire ou d'oxyder le toxique ou de former avec lui un complexe lipophobe.

Selon un mode de réalisation avantageux de la présente invention, l'invention concerne l'utilisation d'émulsions simples eau dans huile comprenant :

- une phase organique externe contenant :
 - un ou plusieurs extractants, tels que définis ci-dessus, la fraction massique du ou des extractants par rapport à la phase organique étant comprise entre environ 0,1 et environ 20%,
 - un ou plusieurs tensioactifs lipophiles à liaison éther, comme les alkyldiméthicone copolyols, ou à liaison amine tels que des polyamines condensées à longues chaînes, ou des esters de sorbitanne ou de glycol, la fraction massique du ou des tensioactifs lipophiles par rapport à la phase organique étant comprise entre environ 0,5 et environ 20%,
 - des hydrocarbures (qsp) tels que des paraffines liquides, du perhydrosqualène ou des silicones ou des esters synthétiques,
- une phase aqueuse interne contenant un ou plusieurs désextractants tels que définis ci-dessus, et éventuellement un additif tel qu'un électrolyte ou un sucre, le rapport massique de la phase aqueuse interne par rapport à l'émulsion étant compris entre environ 1 et environ 80%, de préférence entre environ 20% et environ 70%.

Selon un mode de réalisation avantageux de la présente invention, l'invention concerne l'utilisation d'émulsions multiples eau dans huile dans eau comprenant :

- une phase aqueuse externe contenant un ou plusieurs tensioactifs hydrophiles à liaison éther tels que des copolymères d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène, des alcools gras oxyéthylénés, ou des tensioactifs hydrophiles à liaison ester tels que des esters de sorbitanne polyoxyéthylénés, la fraction massique de ces tensioactifs par rapport à la phase aqueuse externe étant comprise entre environ 0,1 et environ 10%.

- une émulsion simple interne telle que définie ci-dessus, comprenant :

* une phase organique séparant la phase aqueuse externe ci-dessus et la phase aqueuse interne ci-dessous, cette phase organique contenant :

- un ou plusieurs extractants, tels que définis ci-dessus, la fraction massique du ou des extractants par rapport à la phase organique étant comprise entre environ 0,1 et environ 20%,
- un ou plusieurs tensioactifs lipophiles à liaison éther, comme les alkyldiméthicone copolyols, ou à liaison amine tels que des polyamines condensées à longues chaînes, ou des esters de sorbitanne ou de glycol, la fraction massique du ou des tensioactifs lipophiles par rapport à la phase organique étant comprise entre environ 0,5 et environ 20%,
- des hydrocarbures tels que des paraffines liquides, du perhydrosqualène ou des silicones ou des esters synthétiques,

* une phase aqueuse interne contenant un ou plusieurs désextractants tels que définis ci-dessus,

la phase aqueuse externe représentant environ 1 à environ 80% en masse de l'émulsion simple, et de préférence d'environ 20% à environ 70%.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'invention concerne l'utilisation telle que mentionnée ci-dessus, d'émulsions simples ou multiples, pour la détoxification de molécules acides, telle que l'acide acétylsalicylique, caractérisée en ce que l'extractant est une amine tertiaire, notamment la trioctylamine ou la trilaurylamine, et en ce que le désextractant est la soude NaOH.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'invention concerne l'utilisation telle que mentionnée ci-dessus, d'émulsions simples eau dans huile, pour la détoxification de molécules acides, telle que l'acide acétylsalicylique, comprenant :

- une phase organique externe contenant :
 - de la paraffine liquide,

- de la trilaurylamine à titre d'extractant, à raison d'environ 0,1% à environ 3% en masse par rapport à la phase organique externe,
- du cétyldiméthicone copolyol à titre d'agent tensioactif lipophile, à raison d'environ 1 à environ 10% en masse par rapport à la phase organique externe,
- une phase aqueuse interne contenant, à titre de désextractant, de la soude, à une concentration telle que le pH soit supérieur ou égal à 13,

le rapport massique entre la phase aqueuse et l'émulsion totale étant compris entre environ 10% et environ 70%, et de préférence égal à environ 50%.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'invention concerne l'utilisation telle que mentionnée ci-dessus, d'émulsions multiples eau dans huile dans eau, pour la détoxification de molécules acides, telle que l'acide acétylsalicylique, comprenant :

- une phase aqueuse externe contenant un copolymère d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène à titre d'agent tensioactif hydrophile, à raison d'environ 0,5 à environ 2% en masse par rapport à la masse totale de la phase aqueuse externe,
- une phase organique séparant la phase aqueuse externe ci-dessus et la phase aqueuse interne ci-dessous, et contenant :

- de la paraffine liquide,
- de la trilaurylamine à titre d'extractant, à raison d'environ 0,1% à environ 3% en masse par rapport à la masse totale de la phase organique,
- du cétyldiméthicone copolyol à titre d'agent tensioactif lipophile, à raison d'environ 1 à environ 10% en masse par rapport à la masse totale de la phase organique,

- une phase aqueuse interne contenant, à titre de désextractant, de la soude, à une concentration telle que le pH soit supérieur ou égal à 13, et du sulfate de magnésium, à raison d'environ 2 à environ 6% en masse par rapport à la masse totale de la phase aqueuse interne,

le rapport massique entre la phase aqueuse interne et la phase organique étant compris entre environ 25% et environ 200%, et de préférence égal à environ 100%, et le rapport massique entre la phase aqueuse externe et l'émulsion simple primaire étant compris entre environ 10% et environ 90%, et de préférence égal à environ 25%.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'invention concerne l'utilisation telle que mentionnée ci-dessus, d'émulsions simples ou multiples, pour la détoxification de

composés à caractère acido-basique très peu marqué, tels que le paracétamol, caractérisée en ce que l'extractant utilisé est un alcool à longue chaîne, notamment l'octanol, et en ce que le désextractant est NaOH.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'invention concerne l'utilisation telle que mentionnée ci-dessus, d'émulsions simples eau dans huile comprenant :

- une phase organique externe contenant :
 - de la paraffine liquide,
 - de l'octanol à titre d'extractant, à raison d'environ 0,1% à environ 20% en masse par rapport à la phase organique externe,
 - une polyamine condensée sur de l'acide succinique substituée par une chaîne polyisobutène, telle que l'ECA 4360, à titre d'agent tensioactif lipophile, à raison d'environ 1 à environ 10% en masse par rapport à la phase organique externe,
- une phase aqueuse interne contenant, à titre de désextractant, de la soude à une concentration telle que le pH soit supérieur à 13,

le rapport massique entre la phase aqueuse et l'émulsion totale étant compris entre environ 10% et environ 70%, et de préférence égal à environ 50%.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'invention concerne l'utilisation telle que mentionnée ci-dessus, d'émulsions simples ou multiples, pour la détoxification de composés tels que la zopicloneND, caractérisée en ce que l'extractant utilisé est un acide organothiophosphoré à longue chaîne, notamment l'acide di-éthylhexyl-monothiophosphinique (Cyanex 302), et en ce que le désextractant est l'acide chlorhydrique.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'invention concerne l'utilisation telle que mentionnée ci-dessus, d'émulsions simples eau dans huile comprenant :

- une phase organique externe contenant :
 - de la paraffine liquide,
 - du Cyanex 302 à titre d'extractant, à raison d'environ 0,1% à environ 5% en masse par rapport à la phase organique externe,
 - de l'ECA 4360 à titre d'agent tensioactif lipophile, à raison d'environ 1 à environ 10% en masse par rapport à la phase organique,
- une phase aqueuse interne contenant de l'acide chlorhydrique à une concentration supérieure à 0,2 mol.L⁻¹, à titre de désextractant,

le rapport massique entre la phase aqueuse et l'émulsion totale étant compris entre environ 10% et environ 70%, et de préférence égal à environ 50%.

La présente invention concerne plus particulièrement l'utilisation d'émulsions simples ou multiples telle que définies ci-dessus, pour la préparation de compositions destinées à la décontamination de surfaces.

La présente invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation d'émulsions simples ou multiples telle que définies ci-dessus, pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à la prévention ou au traitement d'intoxications par voie orale, topique ou parentérale.

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'émulsions simples ou multiples telles que définies ci-dessus, pour la préparation de dispositifs médicaux destinés à la prévention ou au traitement d'intoxications par voie orale, topique ou parentérale.

La présente invention concerne également une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend une émulsion simple ou multiple telle que définie ci-dessus, le cas échéant en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Une composition pharmaceutique avantageuse selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme pouvant être administrée par voie orale, unique ou répétée, notamment à raison d'environ 10 à environ 500 g.

Une composition pharmaceutique avantageuse selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme pouvant être administrée par voie topique, notamment à raison d'environ 2 à environ 50 mg/cm² de peau.

Une composition pharmaceutique avantageuse selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme pouvant être utilisée pour la voie parentérale par une circulation extracorporelle, notamment à raison d'environ 500 à environ 1000 g.

La présente invention concerne également toute émulsion multiple eau dans huile dans eau comprenant dans sa phase organique un ou plusieurs composés extractants tels que définis ci-dessus.

Selon un mode de réalisation avantageux de la présente invention, l'invention concerne toute émulsion multiple telle que définie ci-dessus, comprenant dans sa phase organique un ou plusieurs tensioactifs lipophiles tels que définis ci-dessus.

Une émulsion multiple avantageuse de la présente invention comprend dans sa phase aqueuse interne un ou plusieurs composés désextractants tels que définis ci-dessus, et d'éventuels additifs tels que des électrolytes ou des sucres.

Les électrolytes préférés sont le chlorure de sodium ou le sulfate de magnésium.

Les sucres préférés sont le glucose ou le saccharose.

Une émulsion multiple avantageuse de la présente invention comprend dans sa phase aqueuse externe un ou plusieurs tensioactifs hydrophiles tels que définis ci-dessus.

Une émulsion multiple particulièrement avantageuse de la présente invention est une émulsion multiple qui comprend :

- une phase aqueuse externe contenant un ou plusieurs tensioactifs hydrophiles à liaison éther tels que des copolymères d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène, des alcools gras oxyéthylénés, ou des tensioactifs hydrophiles à liaison ester tels que des esters de sorbitanne polyoxyéthylénés, la fraction massique de ces tensioactifs par rapport à la phase aqueuse externe étant comprise entre environ 0,1 et environ 10%.

- une émulsion simple interne telle que définie ci-dessus, comprenant :

- * une phase organique séparant la phase aqueuse externe ci-dessus et la phase aqueuse interne ci-dessous, cette phase organique contenant :

- un ou plusieurs extractants, tels que définis ci-dessus, la fraction massique du ou des extractants par rapport à la phase organique étant comprise entre environ 0,1 et environ 20%,
 - un ou plusieurs tensioactifs lipophiles à liaison éther, comme les alkylidiméthicone copolyols, ou à liaison amine tels que des polyamines condensées à longues chaînes, ou des esters de sorbitanne ou de glycol, la fraction massique du ou des tensioactifs lipophiles par rapport à la phase organique étant comprise entre environ 0,5 et environ 20%,
 - des hydrocarbures tels que des paraffines liquides, du perhydrosqualène ou des silicones ou des esters synthétiques,

- * une phase aqueuse interne contenant un ou plusieurs désextractants tels que définis ci-dessus,

la phase aqueuse externe représentant environ 1 à environ 80% en masse de l'émulsion simple, et de préférence d'environ 10% à environ 70%.

- La présente invention concerne également une émulsion multiple telle que définie ci-dessus, pour la détoxication de molécules acides, telle que l'acide acétylsalicylique, comprenant :

- une phase aqueuse externe contenant un copolymère d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène à titre d'agent tensioactif hydrophile, à raison d'environ 0,5 à environ 2% en masse par rapport à la masse totale de la phase aqueuse externe,

- une phase organique séparant la phase aqueuse externe ci-dessus et la phase aqueuse interne ci-dessous, et contenant :

- de la paraffine liquide,
- de la trilaurylamine à titre d'extractant, à raison d'environ 0,1% à environ 3% en masse par rapport à la masse totale de la phase organique,
- du cétyldiméthicone copolyol à titre d'agent tensioactif lipophile, à raison d'environ 1 à environ 10% en masse par rapport à la masse totale de la phase organique,

- une phase aqueuse interne contenant à titre de désextractant de la soude, à une concentration telle que le pH soit supérieur ou égal à 13, et du sulfate de magnésium, à raison d'environ 2 à environ 6% en masse par rapport à la masse totale de la phase aqueuse interne,

le rapport massique entre la phase aqueuse interne et la phase organique étant compris entre environ 25% et environ 200%, et de préférence égal à environ 100%, et le rapport massique entre la phase aqueuse externe et l'émulsion simple primaire étant compris entre environ 10% et environ 90%, et de préférence égale à environ 25%.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Le principe de l'extraction de molécules toxiques par un système émulsionné (émulsion eau dans huile ou émulsion eau dans huile dans eau) consiste :

1) à introduire dans la phase organique une molécule lipophile qui va jouer le rôle d'un extractant en réagissant chimiquement avec la molécule toxique à l'interface avec la phase aqueuse externe, et en formant avec celle-ci un composé liposoluble qui traverse la membrane organique, sous l'effet de son gradient de concentration.

2) à incorporer dans la phase aqueuse interne une molécule qui va réagir chimiquement à l'interface interne avec le complexe lipophile précédemment formé, ce qui, d'une part, permet de régénérer l'extractant et, d'autre part, de piéger la molécule toxique en phase interne.

Définition et préparation des systèmes

Deux systèmes sont envisagés : une émulsion simple eau dans huile (système I) et une émulsion multiple eau dans huile dans eau (système II).

La préparation du système I s'effectue en deux phases :

1) au cours de la première phase, on prépare une émulsion simple eau dans huile. Cette émulsion simple est stabilisée par un tensioactif lipophile de faible HLB (Hydrophile/Lipophile Balance) et contient de fines gouttelettes de phase aqueuse interne de diamètre 0,5 à 1 μm . Elle se présente comme un lait relativement visqueux.

2) au cours de la seconde phase, l'émulsion simple obtenue précédemment est dispersée à son tour dans la solution contenant le composé toxique. Cette seconde étape requiert l'intervention d'une agitation modérée, fournie par un agitateur magnétique, dans l'étude *in vitro*.

La préparation du système II s'effectue également en deux phases :

1) une première phase identique à celle mise en œuvre pour le système I,

2) une seconde phase au cours de laquelle l'émulsion simple (appelée primaire) est dispersée dans une solution aqueuse contenant un tensioactif hydrophile. L'émulsion multiple ainsi obtenue est ensuite dispersée dans la solution contenant le composé toxique.

- Principe de l'extraction

Au cours du contact entre le système émulsionné et la solution, le composé toxique va traverser la solution organique pour être recueilli et piégé dans les gouttelettes de phase aqueuse interne.

L'originalité et l'efficacité du procédé de la présente invention reposent sur deux aspects particulièrement importants : la présence dans la solution organique d'une molécule (transporteur ou extractant) capable d'aider au transport du composé toxique dans cette phase et la présence dans la phase aqueuse interne d'un agent piégeant (désextractant) qui détruit le complexe transporteur-toxique et réagit avec ce dernier pour le transformer en une espèce très lipophile. Le transporteur ainsi régénéré diffuse pour réagir avec une nouvelle molécule de composé toxique.

EXEMPLE DE L'ASPIRINE (ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE)

I - Rappel théorique :

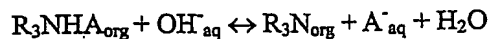
L'acide acétylsalicylique sera noté HA par souci de simplification. Dans ce cas, le transporteur est une amine tertiaire à longue chaîne (R_3N), molécule à caractère basique faible, qui est très peu soluble dans l'eau.

A la première interface entre la phase aqueuse externe et la phase organique, la réaction chimique suivante se produit :



La molécule R_3NHA est beaucoup plus lipophile que HA et facilite donc sa solubilisation dans la phase organique.

L'agent piégeant introduit dans la phase aqueuse interne est la soude. A la deuxième interface entre la phase organique et la phase aqueuse interne, il se produit la réaction chimique suivante :



- L'acide acétylsalicylique est ainsi transformé en ion acétylsalicylate, totalement insoluble dans la phase organique. L'aspirine est ainsi piégée dans la phase interne et R_3N , régénéré, repart pour un nouveau cycle.

Un tel système chimique est également valable pour d'autres molécules toxiques à caractère acide. L'efficacité de tels systèmes a été démontrée pour des acides organiques tels que l'acide lactique, l'acide ascorbique ou l'acide citrique, et pour des acides minéraux forts ou faibles, tels que l'acide chlorhydrique, l'acide nitrique, l'acide sulfurique, l'acide fluorhydrique ou l'acide cyanhydrique. On peut employer, comme transporteur, des amines primaires, secondaires et tertiaires, pourvu qu'elles aient une ou plusieurs longues chaînes carbonées (pour minimiser leur solubilité dans l'eau). Cependant, les amines tertiaires sont les plus efficaces car elles sont les plus basiques.

La solution aqueuse interne est une solution basique, constituée d'une base forte comme la soude ou la potasse ou d'une base faible comme le carbonate de sodium ou le carbonate de potassium. Cependant, les bases fortes sont les plus efficaces.

II - Evaluation des propriétés d'extraction de l'acide acétylsalicylique par les émulsions simples (système I) selon la nature et la concentration des constituants :

Différents composants de l'émulsion ont été étudiés :

- Solvant organique apolaire : dodécane ou polyisobutène hydrogéné (parleam)
- extractant organique : trioctylamine $(C_8H_{17})_3N$ ou trilaurylamine $(C_{12}H_{25})_3N$
- tensioactif : ECA 4630 ou Abil EM 90
- phase interne de l'émulsion : soude

A) Préparation des émulsions :

Les deux phases sont émulsifiées pendant 3 minutes grâce à un Ultraturrax tournant à 13 500 tours/min. Le diamètre moyen des gouttes de l'émulsion ainsi obtenue est de l'ordre de 0,5 à 1 μm .

B) Extraction *in vitro* :

On met en contact, dans un becher, sous agitation mécanique, 50 mL d'émulsion avec 100 mL d'une solution aqueuse contenant 0,02 ou 0,01 mol.L⁻¹ d'aspirine et on suit au cours du temps la concentration résiduelle de l'aspirine dans la phase aqueuse externe. On en déduit alors le pourcentage d'extraction, qui est un paramètre permettant la comparaison de l'efficacité des différentes émulsions préparées.

1) Influence de la soude

Pour déterminer l'influence de la soude, on prépare des émulsions contenant les composants suivants :

Dodécane 46,5 %

TLA 2,5 %

Abil 1 %

NaOH de différentes concentrations : 50 % (par la suite, tous les pourcentages représentent des rapports en masse)

Après 3 minutes de contact, on obtient les résultats suivants :

NaOH mol.L ⁻¹	0	0,1	0,3	1
% extraction	40	97	93	94

On observe ainsi l'importance de la présence de soude dans la phase interne. Au-delà de 0,1 mol.L⁻¹, la concentration n'a plus d'effet, dans la mesure où la quantité stœchiométrique OH/aspirine est respectée.

2) Influence de la concentration de l'extractant

Afin de déterminer le rôle de la concentration de l'extractant, les 3 formulations suivantes sont comparées ; elles contiennent toutes 2 % d'Abil et 50 % de NaOH 0,1 mol.L⁻¹ et :

	Emulsion A	Emulsion B	Emulsion C
Dodécane % (solvant)	48	47,5	47
TOA % (extractant)	0	0,5	1

On trouve ci-après le pourcentage d'extraction en fonction du temps pour les 3 émulsions :

Temps (min)	% extraction Emulsion A	% extraction Emulsion B	% extraction Emulsion C
0	0	0	0
1	27	70	72
2	47	90	92
4	73	98	99
6	86	> 99	> 99
8	93	> 99	> 99

On constate donc que les performances sont très nettement supérieures en présence de l'extractant. En effet, l'extraction est totale en moins de 3 minutes en présence de TOA, alors qu'il faut attendre 8 minutes pour avoir plus de 90% d'extraction sans TOA.

Dans le cas de la TLA, on prépare les émulsions suivantes :

	Emulsion A	Emulsion B	Emulsion C
Dodécane %	44	43,5	43
TLA %	0	0,5	1
Abil %	6	6	6
NaOH 0,1 mol.L ⁻¹ %	50	50	50

- On constate que les résultats obtenus sont similaires :

Temps (min)	% extraction Emulsion A	% extraction Emulsion B	% extraction Emulsion C
0	0	0	0
2	45	55	55
4	70	84	85
6	80	91	92
8	90	96	96
10	93	> 99	> 99

3) Influence de la concentration du tensioactif

Pour déterminer l'influence de la concentration du tensioactif, on prépare les émulsions suivantes, contenant de la trilaurylamine (TLA) :

Emulsion	A	B	C	D
Dodécane %	46,6	44,6	41,8	38
TLA %	2,4	2,4	2,2	2
Abil %	1	3	6	10
NaOH 0,1 mol.L ⁻¹ %	50	50	50	50

On obtient les résultats suivants au bout de trois minutes :

Emulsion	A	B	C	D
% extraction	55	88	80	76

La teneur optimale du tensioactif est donc de l'ordre de 3 à 5% d'Abil.

- De même, on prépare les émulsions suivantes, contenant de la trioctylamine (TOA) :

Emulsion	A	B	C	D	E	F
Dodécane %	47	44,1	42,1	39,2	34,3	29,4
TOA %	1	0,9	0,9	0,8	0,7	0,6
Abil %	2	5	7	10	15	20
NaOH 0,1 mol.L ⁻¹ %	50	50	50	50	50	50

On compare l'efficacité de l'extraction au bout de 2 minutes, et on obtient les résultats suivants :

Emulsion	A	B	C	D	E	F
% extraction	82	92	98	93	93	92

L'optimum est moins net, mais existant, aux alentours de 7% d'Abil.

4) Influence de la quantité d'émulsion

Pour 100 mL de solution d'aspirine contenant 0,01 mol.L⁻¹, différents volumes d'émulsion ont été utilisés : 15, 33 et 50 mL, ce qui correspond à des rapports volumiques de 6,5 ; 3 et 2.

La composition de l'émulsion préparée est la suivante :

Dodécane : 47,1 %

TOA : 0,9 %

ABIL : 2 %

NaOH 0,1 mol.L⁻¹ : 50 %

- Les pourcentages d'extraction obtenus sont les suivants :

Temps (min)	% extraction rapport 6,5	% extraction rapport 3	% extraction rapport 2	% extraction rapport 6,5 soude 0,16 mol.L ⁻¹
0	0	0	0	0
1	44	65	73	44
2	55	92	93	75
4	67	98	99	90
6	70	> 99	> 99	95
8	70	> 99	> 99	98

Dans le cas du rapport 6,5, l'excès de soude est relativement faible ce qui peut expliquer le ralentissement du transfert. Ainsi, on a fait un essai avec le même rapport, mais avec de la soude à 0,16 mol.L⁻¹. L'extraction devient quasi-totale en 8 minutes, mais elle est plus lente qu'avec des rapports volumiques plus faibles (aire interfaciale plus faible lors de l'extraction lorsque le rapport volumique augmente).

Le tableau ci-après présente des exemples d'émulsions performantes, avec un rapport volumique égal à 2 :

Solvant	Dodécane 42,1 %	Dodécane 47 %	Dodécane 44,7 %	Parleam 44,7 %
Extractant	TOA 0,9 %	TOA 1 %	TLA 2,3 %	TLA 2,3 %
Tensioactif	Abil 7 %	ECA 2 %	Abil 3 %	Abil 3 %
NaOH 0,1 mol.L ⁻¹	50 %	50 %	50 %	50 %
Temps d'extraction totale	3 min	3 min	5 min	4 min

Toutes ces émulsions révèlent un taux de rupture inférieur à 1 % au bout de 15 minutes d'agitation, attestant de leur stabilité au cours de leur utilisation.

- **III - Généralisation et optimisation dans le cas des émulsions multiples (système II) :**

La formule type retenue contient les composants suivants :

Emulsion primaire :

- Solvant organique apolaire : paraffine liquide (Primol 352)
- Extractant organique : Trilaurylamine ($C_{12}H_{25})_3N$
- Primol 352 + TLA : 30 %
- Tensioactif : Cétyle diméthicone copolyol (Abil EM 90) : 6 %
- Agent piégeant : Soude
- Electrolyte : Sulfate de magnésium ($MgSO_4$)

Emulsion multiple :

- tensioactif hydrophile : Arlatone F127G (copolymère d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène) : 1%
- émulsion primaire : 80% dans l'émulsion multiple

Ces constituants, ainsi que les valeurs indiquées des concentrations, ont été retenus en considérant les études menées avec les émulsions simples, dans la perspective de la capture de l'acide acétylsalicylique, ainsi que des résultats antérieurs obtenus sur la stabilité des émulsions multiples. Certaines modifications par rapport aux formules d'émulsions simples ont cependant été apportées, pour les raisons suivantes :

Concernant le choix de l'huile, des études comparatives ont permis de montrer que l'efficacité d'extraction à travers la membrane lipidique était pratiquement inchangée pour la plupart des solvants. Cependant, une paraffine liquide a été préférée en raison de son innocuité bien connue par voie orale et de sa non-digestibilité. De même, le choix de l'extractant organique s'est porté sur la trilaurylamine en raison de sa moindre toxicité par voie orale.

Un électrolyte (sulfate de magnésium) a d'autre part été introduit en phase aqueuse interne, pour stabiliser l'interface entre les microglobules aqueux et la phase

20
organique. Des études antérieures menées sur les émulsions multiples ont en effet montré le rôle stabilisateur de certains électrolytes. Enfin, puisque le système contient deux interfaces, il a été nécessaire d'introduire un tensioactif hydrophile dans la phase aqueuse externe de l'émulsion multiple. La concentration de ce tensioactif a été fixée à 1 %, en raison d'études antérieures qui ont établi que cette valeur assurait une stabilité maximale.

A) Préparation des émulsions multiples :

L'émulsion primaire est préparée en chauffant la phase aqueuse interne et la phase organique à 70-80°C à l'aide d'un bain-marie. La phase aqueuse est incorporée dans la phase huileuse sous une agitation vigoureuse de 3000 tpm à l'aide d'une turbine Rayneri de type centripète pendant 30 minutes. Ensuite, après refroidissement à température ambiante, l'émulsion primaire est introduite lentement dans la phase aqueuse externe. Cette seconde émulsification est assurée par la même turbine sous une agitation de 500 tpm. La durée d'agitation est fonction de la formulation et peut varier de 5 à 45 minutes.

B) Etude de l'influence de la concentration de l'extractant, de l'agent piégeant et de l'électrolyte sur l'extraction *in vitro* de l'acide acétylsalicylique :

On utilise la même procédure que pour le système I. On met en contact dans un becher, sous agitation mécanique, 10 mL d'émulsion avec 50 mL d'une solution aqueuse contenant 0,02 mol.L⁻¹ d'aspirine ; on suit au cours du temps la concentration résiduelle de l'aspirine dans la phase aqueuse externe. On en déduit le pourcentage d'extraction, paramètre permettant la comparaison de l'efficacité des émulsions.

De façon à obtenir une référence comparative, les taux d'extraction à différents temps ont d'abord été mesurés en utilisant une émulsion "blanche", ainsi dénommée parce qu'elle ne renferme aucun des constituants dont l'action est supposée être indispensable à une bonne extraction, à savoir les agents extractant et piégeant. La formule de cette émulsion blanche, ainsi que les taux d'extraction sont donnés par les

tableaux ci-après (par la suite, les pourcentages sont calculés par rapport à l'émulsion primaire) :

	%
Primol	30
MgSO ₄	0,7
Eau distillée	Qsp 100

Temps (minutes)	% extraction
1	21
5	40
10	42
15	43

1) Influence de la concentration de l'agent piégeant (NaOH)

On prépare 3 émulsions, différant seulement par leur concentration de NaOH :

%	Emulsion A	Emulsion B	Emulsion C
Primol + TLA (0,3 %)	30	30	30
MgSO ₄	3	3	3
NaOH qsp 100	0,1 mol.L ⁻¹	0,2 mol.L ⁻¹	0,3 mol.L ⁻¹

On obtient les résultats suivants :

Temps (min)	% extraction Emulsion A	% extraction Emulsion B	% extraction Emulsion C
1	42	50	58
5	50	50	61
10	50	50	58
15	50	50	60

On observe donc une augmentation de l'efficacité d'extraction avec la concentration de l'agent piégeant, et cela même au-delà de la concentration $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. Cela peut paraître surprenant puisque les résultats obtenus sur les émulsions simples avaient permis de montrer que le taux d'efficacité maximal était atteint à partir de $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$, concentration pour laquelle l'égalité de la concentration stœchiométrique OH/aspirine était obtenue.

2) Influence de la concentration de l'électrolyte (MgSO_4)

On prépare les 3 formules suivantes, qui diffèrent seulement par leur concentration de MgSO_4 :

%	Emulsion A	Emulsion B	Emulsion C
Primol + TLA (0,3 %)	30	30	30
MgSO_4	1	2	3
$\text{NaOH } 0,2 \text{ mol.L}^{-1}$	QSP 100	QSP 100	QSP 100

On trouve ci-dessous le pourcentage d'extraction en fonction du temps pour les 3 émulsions :

Temps (min)	% extraction Emulsion A	% extraction Emulsion B	% extraction Emulsion C
1	55	65	47
5	60	65	47
10	60	65	47
15	60	65	47

On observe que l'extraction est maximale pour une concentration de l'électrolyte de 2 %. Cependant, on note que le taux d'extraction reste encore relativement faible, bien qu'il soit significativement plus élevé que celui de l'émulsion blanche (45 %).

3) Influence de la concentration de l'extractant (TLA)

4 formules sont comparées, qui diffèrent seulement par leur concentration de TLA :

%	Emulsion A	Emulsion B	Emulsion C	Emulsion D
TLA	0,3	1	1,5	2,4
Primol + TLA	30	30	30	30
MgSO ₄	2	2	2	2
NaOH 0,2 mol.L ⁻¹	Qsp 100	Qsp 100	Qsp 100	Qsp 100

On trouve ci-dessous le pourcentage d'extraction en fonction du temps pour les 4 émulsions :

Temps (min)	% extraction Emulsion A	% extraction Emulsion B	% extraction Emulsion C	% extraction Emulsion D
1	65	92	95	82
5	65	88	92	80
10	65	86	90	78
15	65	84	90	76

De même qu'avec le système I, on observe que les performances sont très nettement supérieures lorsque l'extractant présente une concentration adaptée, non pas tant sur le plan de la vitesse d'extraction que de son efficacité. Alors que le taux d'extraction ne dépasse pas 65 % lorsque la concentration de TLA est de 0,3 %, il atteint des valeurs de l'ordre de 90 % lorsqu'elle est comprise entre 1 et 1,5 %. Il apparaît nettement que la concentration optimale est voisine de 1,5 %. Il est à noter qu'au-delà de 1,5 % de TLA, la stabilité de l'émulsion multiple diminue, ce qui entraîne une réduction de l'efficacité.

- Exemple d'émulsion multiple performante (rapport volumique 2) :

	%
TLA	1,5
Primol + TLA	30
MgSO ₄	2
NaOH 0,2 mol.L ⁻¹	Qsp 100

Puisque l'administration orale est envisagée, il est évidemment essentiel de s'assurer que les systèmes émulsionnés considérés conserveront leur stabilité en milieu gastrique et intestinal. Des études *in vitro* portant sur des émulsions multiples blanches (en absence d'un couple extractant et piégeant) dans des phases aqueuses présentant la même composition que les milieux gastrique et intestinal, ont d'ores et déjà démontré une remarquable stabilité vis à vis des enzymes digestives.

EXEMPLE DU PARACÉTAMOL

Pour des molécules toxiques à caractère acido-basique très faible (alcool, glycol ; paracétamol par exemple), on envisagera un transporteur solvant et une phase aqueuse interne capable de réagir avec le toxique pour le piéger sous une forme lipophile (oxydant, base forte...).

Des expériences ont été effectuées dans le cadre de la détoxification du paracétamol.

L'émulsion suivante a été préparée :

phase organique

octanol : 20%

ECA 4360 (tensioactif) : 3%

dodécane qsp

- phase aqueuse interne

NaOH 0,5 mol.L⁻¹

On obtient une efficacité d'extraction de 80% en moins de 5 minutes.

EXEMPLE DE LA ZOPICLONE

Des systèmes symétriques sont envisagés pour extraire des toxiques à caractère basique en utilisant comme transporteur une molécule organique acide (acide organophosphoré, acide carboxylique) très peu soluble dans l'eau ; la solution aqueuse interne sera une solution acide.

Les réactions mises en jeu seront les suivantes ; par exemple pour l'ammoniaque :



Des expériences ont été effectuées dans le cadre de la détoxification de la zopiclone, qui est une molécule à caractère basique.

L'émulsion suivante a été préparée :

phase organique

Cyanex 302 : 2%

ECA 4360 (tensioactif) : 10%

dodécane qsp

phase aqueuse interne

HCl 1 mol.L⁻¹

On obtient une efficacité d'extraction de 90% en 5 minutes.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'émulsions simples ou multiples comprenant dans leur phase organique un ou plusieurs composés extractants capables, lorsque lesdites émulsions sont mises en contact avec un milieu soit biologique tel que le liquide gastrique, la peau ou le sang, soit artificiel tel que des surfaces métalliques ou plastiques, d'extraire dudit milieu des molécules toxiques déterminées susceptibles de se lier audit ou auxdits extractants, pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à la prévention ou au traitement d'intoxications par voie orale, topique ou parentérale, ou pour la détoxification de surfaces par simple application sur les surfaces susmentionnées.

2. Utilisation selon la revendication 1, d'émulsions simples eau dans huile, ou multiples eau dans huile dans eau, dont la phase aqueuse interne comprend un ou plusieurs composés désextractants, piégeant les molécules toxiques extraites du milieu.

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que l'extractant est choisi parmi :

- les dérivés aminés, tels que les amines primaires, secondaires ou tertiaires ou les sels d'ammonium quaternaire, comportant une ou plusieurs chaînes carbonées comprenant chacune d'environ 1 à 18 atomes de carbone, notamment la trioctylamine ou la trilaurylamine, lorsque la molécule toxique à éliminer présente un caractère acide ou anionique,

- les acides organiques, tels que les acides organophosphorés, les acides thiophosphorés, les acides carboxyliques, comportant une ou plusieurs chaînes carbonées comprenant chacune d'environ 1 à 18 atomes de carbone, lorsque la molécule toxique à éliminer présente un caractère basique ou cationique,

- les molécules solvatantes, telles que les alcools, les organophosphates, les oxydes de phosphine, les organosulfures ou les sulfoxydes, comportant une ou plusieurs chaînes carbonées comprenant chacune d'environ 1 à 18 atomes de carbone, lorsque la molécule toxique à éliminer présente un caractère neutre.

- 4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le désextractant est choisi parmi :

- les bases telles que NaOH, KOH, Na_2CO_3 , lorsque la molécule toxique à éliminer présente un caractère acide ou anionique,
- les sels ioniques tels que NaCl, NH_4Cl ou NaNO_3 , lorsque la molécule toxique à éliminer présente un caractère anionique,
- les acides tels que l'acide chlorhydrique ou l'acide lactique, lorsque la molécule toxique à éliminer présente un caractère basique ou cationique,
- les composés à caractère oxydo-réducteur ou complexant, tels que les sels de chrome(VI), la thiourée, l'acide éthylène diamine tétracétique, des dérivés chlorés ou fluorés, l'acide ascorbique, lorsque la molécule toxique à éliminer présente un caractère neutre.

5. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, d'émulsions simples eau dans huile comprenant :

- une phase organique externe contenant :
 - un ou plusieurs extractants, tels que définis dans la revendication 3, la fraction massique du ou des extractants par rapport à la phase organique étant comprise entre environ 0,1 et environ 20%,
 - un ou plusieurs tensioactifs lipophiles à liaison éther, comme les alkyl diméthicone copolyols, ou à liaison amine tels que des polyamines condensées à longues chaînes, ou des esters de sorbitanne ou de glycol, la fraction massique du ou des tensioactifs lipophiles par rapport à la phase organique étant comprise entre environ 0,5 et environ 20%,
 - des hydrocarbures (qsp) tels que des paraffines liquides, du perhydrosqualène ou des silicones ou des esters synthétiques,
- une phase aqueuse interne contenant un ou plusieurs désextractants tels que définis dans la revendication 4, et éventuellement un additif tel qu'un électrolyte ou un sucre, le rapport massique de la phase aqueuse interne par rapport à l'émulsion étant compris entre environ 1 et environ 80%, de préférence entre environ 20% et environ 70%.

- 6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, d'émulsions multiples eau dans huile dans eau comprenant :

- une phase aqueuse externe contenant un ou plusieurs tensioactifs hydrophiles à liaison éther tels que des copolymères d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène, des alcools gras oxyéthylénés, ou des tensioactifs hydrophiles à liaison ester tels que des esters de sorbitanne polyoxyéthylénés, la fraction massique de ces tensioactifs par rapport à la phase aqueuse externe étant comprise entre environ 0,1 et environ 10%.

- une émulsion simple interne telle que définie dans la revendication 5, comprenant :

* une phase organique séparant la phase aqueuse externe ci-dessus et la phase aqueuse interne ci-dessous, cette phase organique contenant :

- un ou plusieurs extractants, tels que définis dans la revendication 3, la fraction massique du ou des extractants par rapport à la phase organique étant comprise entre environ 0,1 et environ 20%,
- un ou plusieurs tensioactifs lipophiles à liaison éther, comme les alkyldiméthicone copolyols, ou à liaison amine tels que des polyamines condensées à longues chaînes, ou des esters de sorbitanne ou de glycol, la fraction massique du ou des tensioactifs lipophiles par rapport à la phase organique étant comprise entre environ 0,5 et environ 20%,
- des hydrocarbures tels que des paraffines liquides, du perhydrosqualène ou des silicones ou des esters synthétiques,

* une phase aqueuse interne contenant un ou plusieurs désextractants tels que définis dans la revendication 4,

la phase aqueuse externe représentant environ 1 à environ 80% en masse de l'émulsion simple, et de préférence d'environ 20% à environ 70%.

7. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6, d'émulsions simples ou multiples, pour la détoxification de molécules acides, telle que l'acide acétylsalicylique, caractérisée en ce que l'extractant est une amine tertiaire, notamment la trioctylamine ou la trilaurylamine, et en ce que le désextractant est la soude NaOH.

- 8. Utilisation selon la revendication 7, d'émulsions simples eau dans huile, pour la détoxification de molécules acides, telle que l'acide acétylsalicylique, comprenant :

- une phase organique externe contenant :
 - de la paraffine liquide,
 - de la trilaurylamine à titre d'extractant, à raison d'environ 0,1% à environ 3% en masse par rapport à la phase organique externe,
 - du cétyldiméthicone copolyol à titre d'agent tensioactif lipophile, à raison d'environ 1 à environ 10% en masse par rapport à la phase organique externe,
 - une phase aqueuse interne contenant, à titre de désextractant, de la soude, à une concentration telle que le pH soit supérieur ou égal à 13,
- le rapport massique entre la phase aqueuse et l'émulsion totale étant compris entre environ 10% et environ 70%, et de préférence égal à environ 50%.

9. Utilisation selon la revendication 7, d'émulsions multiples eau dans huile dans eau, pour la détoxification de molécules acides, telle que l'acide acétylsalicylique, comprenant :

- une phase aqueuse externe contenant un copolymère d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène à titre d'agent tensioactif hydrophile, à raison d'environ 0,5 à environ 2% en masse par rapport à la masse totale de la phase aqueuse externe,
- une phase organique séparant la phase aqueuse externe ci-dessus et la phase aqueuse interne ci-dessous, et contenant :
 - de la paraffine liquide,
 - de la trilaurylamine à titre d'extractant, à raison d'environ 0,1% à environ 3% en masse par rapport à la masse totale de la phase organique,
 - du cétyldiméthicone copolyol à titre d'agent tensioactif lipophile, à raison d'environ 1 à environ 10% en masse par rapport à la masse totale de la phase organique,
- une phase aqueuse interne contenant, à titre de désextractant, de la soude, à une concentration telle que le pH soit supérieur ou égal à 13, et du sulfate de magnésium, à raison d'environ 2 à environ 6% en masse par rapport à la masse totale de la phase aqueuse interne,

- le rapport massique entre la phase aqueuse interne et la phase organique étant compris entre environ 25% et environ 200%, et de préférence égal à environ 100%, et le rapport massique entre la phase aqueuse externe et l'émulsion simple primaire étant compris entre environ 10% et environ 90%, et de préférence égal à environ 25%.

10. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6, d'émulsions simples ou multiples, pour la détoxification de composés à caractère acido-basique très peu marqué, tels que le paracétamol, caractérisée en ce que l'extractant utilisé est un alcool à longue chaîne, notamment l'octanol, et en ce que le désextractant est NaOH.

11. Utilisation selon la revendication 10, d'émulsions simples eau dans huile comprenant :

- une phase organique externe contenant :
 - de la paraffine liquide,
 - de l'octanol à titre d'extractant, à raison d'environ 0,1% à environ 20% en masse par rapport à la phase organique externe,
 - une polyamine condensée sur de l'acide succinique substituée par une chaîne polyisobutène, telle que l'ECA 4360, à titre d'agent tensioactif lipophile, à raison d'environ 1 à environ 10% en masse par rapport à la phase organique externe,
- une phase aqueuse interne contenant, à titre de désextractant, de la soude, à une concentration telle que le pH soit supérieur à 13,

le rapport massique entre la phase aqueuse et l'émulsion totale étant compris entre environ 10% et environ 70%, et de préférence égal à environ 50%.

12. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6, d'émulsions simples ou multiples, pour la détoxification de composés tels que la zopiclone, caractérisée en ce que l'extractant utilisé est un acide organothiophosphoré à longue chaîne, notamment l'acide di-éthylhexyl-monothiophosphinique (Cyanex 302), et en ce que le désextractant est l'acide chlorhydrique.

13. Utilisation selon la revendication 12, d'émulsions simples eau dans huile comprenant :

- une phase organique externe contenant :
 - de la paraffine liquide,
 - du Cyanex 302 à titre d'extractant, à raison d'environ 0,1% à environ 5% en masse par rapport à la phase organique externe,
 - de l'ECA 4360 à titre d'agent tensioactif lipophile, à raison d'environ 1 à environ 10% en masse par rapport à la phase organique,
 - une phase aqueuse interne contenant de l'acide chlorhydrique à une concentration supérieure à $0,2 \text{ mol.L}^{-1}$, à titre de désextractant,
- le rapport massique entre la phase aqueuse et l'émulsion totale étant compris entre environ 10% et environ 70%, et de préférence égal à environ 50%.

14. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend une émulsion simple ou multiple telle que définie dans l'une des revendications 1 à 13, le cas échéant en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

15. Composition pharmaceutique selon la revendication 14, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme pouvant être administrée par voie orale, unique ou répétée, notamment à raison d'environ 10 à environ 500 g.

16. Composition pharmaceutique selon la revendication 14, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme pouvant être administrée par voie topique, notamment à raison d'environ 2 à environ 50 mg/cm² de peau.

17. Composition pharmaceutique selon la revendication 14, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme pouvant être administrée par voie parentérale par une circulation extracorporelle, notamment à raison d'environ 500 à environ 1000 g.

18. Emulsion multiple eau dans huile dans eau comprenant dans sa phase organique un ou plusieurs composés extractants tels que définis dans la revendication 1 ou 3.

19. Emulsion multiple selon la revendication 18, comprenant dans sa phase organique un ou plusieurs tensioactifs lipophiles tels que définis dans la revendication 6.

20. Emulsion multiple selon la revendication 18 ou 19, comprenant dans sa phase aqueuse interne un ou plusieurs composés désextractants tels que définis dans la revendication 4 ou 6, et d'éventuels additifs tels que des électrolytes ou des sucres.

21. Emulsion multiple selon l'une des revendications 18 à 20, comprenant dans sa phase aqueuse externe un ou plusieurs tensioactifs hydrophiles tels que définis dans la revendication 9.

22. Emulsion multiple eau dans huile dans eau selon l'une des revendications 18 à 21, comprenant :

- une phase aqueuse externe contenant un ou plusieurs tensioactifs hydrophiles à liaison éther tels que des copolymères d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène, des alcools gras oxyéthylénés, ou des tensioactifs hydrophiles à liaison ester tels que des esters de sorbitanne polyoxyéthylénés, la fraction massique de ces tensioactifs par rapport à la phase aqueuse externe étant comprise entre environ 0,1 et environ 10%.

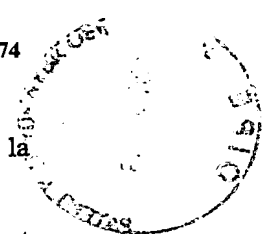
- une émulsion simple interne comprenant :

- * une phase organique séparant la phase aqueuse externe ci-dessus et la phase aqueuse interne ci-dessous, cette phase organique contenant :

- un ou plusieurs extractants, tels que définis dans la revendication 3, la fraction massique du ou des extractants par rapport à la phase organique étant comprise entre environ 0,1 et environ 20%,
 - un ou plusieurs tensioactifs lipophiles à liaison éther, comme les alkyl diméthicone copolyols, ou à liaison aminé tels que des polyamines condensées à longues chaînes, ou des esters de sorbitanne ou de glycol, la fraction massique du ou des tensioactifs lipophiles par rapport à la phase organique étant comprise entre environ 0,5 et environ 20%,
 - des hydrocarbures tels que des paraffines liquides, du perhydrosqualène ou des silicones ou des esters synthétiques,

- * une phase aqueuse interne contenant un ou plusieurs désextractants tels que définis dans la revendication 6,

la phase aqueuse externe représentant environ 1 à environ 80% en masse de l'émulsion simple, et de préférence d'environ 10% à environ 70%.



23. Emulsion multiple selon l'une des revendications 18 à 22, pour la détoxification de molécules acides, telle que l'acide acétylsalicylique, comprenant :

- une phase aqueuse externe contenant un copolymère d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène à titre d'agent tensioactif hydrophile, à raison d'environ 0,5 à environ 2% en masse par rapport à la masse totale de la phase aqueuse externe,
- une phase organique séparant la phase aqueuse externe ci-dessus et la phase aqueuse interne ci-dessous, et contenant :

- de la paraffine liquide,
- de la trilaurylamine à titre d'extractant, à raison d'environ 0,1% à environ 3% en masse par rapport à la masse totale de la phase organique,
- du cétyldiméthicone copolyol à titre d'agent tensioactif lipophile, à raison d'environ 1 à environ 10% en masse par rapport à la masse totale de la phase organique,

- une phase aqueuse interne contenant à titre de désextractant de la soude, à une concentration telle que le pH soit supérieur ou égal à 13, et du sulfate de magnésium, à raison d'environ 2 à environ 6% en masse par rapport à la masse totale de la phase aqueuse interne,

le rapport massique entre la phase aqueuse interne et la phase organique étant compris entre environ 25% et environ 200%, et de préférence égal à environ 100%, et le rapport massique entre la phase aqueuse externe et l'émulsion simple primaire étant compris entre environ 10% et environ 90%, et de préférence égale à environ 25%.